



Natividad Sebastián Fabregat forma parte del Grupo de Investigación en Biomarcadores de Imagen con otras 22 personas, lideradas por el Dr. Martí Bonmatí, director del Área Clínica de Imagen del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. Entre los objetivos del grupo está potenciar y desarrollar el uso de las técnicas de imagen y los biomarcadores que de ellas se extraigan para optimizar la eficiencia diagnóstica y terapéutica. Además, forma parte del Servicio de Protección Radiológica del Hospital y es doctora en Ciencias de la Salud y de la Alimentación y técnico Superior de Apoyo a la Investigación. En su participación en el último congreso de aEGRis, celebrado en mayo de 2017 en Alicante, habló de los marcadores biológicos del efecto de la radiación, cuestión que aborda para Sham España en el siguiente artículo.

## ➤ Marcadores biológicos del efecto de la radiación ionizante

A día de hoy, y después de décadas de investigación, los efectos biológicos que producen las radiaciones ionizantes son bien conocidos para los especialistas, pero no para la población general ni para muchos profesionales implicados en la salud. Cuando la radiación ionizante interacciona con tejidos orgánicos se suceden una serie de cambios físicos, químicos y biológicos debido a su capacidad de modificar la estructura interna de la materia y romper enlaces entre átomos. Estos efectos de la interacción con las radiaciones han servido para desarrollar aplicaciones industriales y usos terapéuticos. La medicina es uno de los campos donde más beneficio ha aportado el uso de las radiaciones ionizantes. De hecho, la exposición médica representa para las personas la mayor fuente de exposición artificial a radiaciones ionizantes (alrededor de un 30% en España). Su uso generalizado y los riesgos de la exposición han hecho que no haya dejado nunca de ser un tema de interés para los profesionales de este campo, principalmente desde que se conocieron sus efectos ya en los primeros años de uso de las radiografías.

### Certezas e incertidumbres sobre los efectos de la radiación

Los efectos mejor conocidos sobre la materia orgánica son los conocidos como “deterministas”. Se sabe con certeza que estos efectos se producen cuando se traspasa un umbral de dosis determinado, que son dosis-dependientes y que aparecen a altas dosis. Un ejemplo claro son las quemaduras en la piel o la pérdida de cabello. Sin embargo, existen otro tipo de efectos, llamados “estocásticos” o “probabilísticos”, menos conocidos ya que no tienen un umbral de dosis a partir del cual se producen los efectos o si son dosis-dependiente incluso con dosis bajas. Estos efectos estocásticos ocurren a largo plazo, hecho que dificulta su estudio y asociación con la exposición a la radiación por la existencia de muchas otras variables de confusión que se presentan a lo largo de la vida de un individuo.

La comunidad científica internacional, y cada día más el público en general, se preocupa por el elevado uso de las dosis bajas de radiación empleada en los procedimientos radiológicos. Los estudios de TC (Tomografía Computarizada) son la mayor fuente de radiación para la población, siendo las angiografías la mayor fuente de radiación a nivel individual. El control de la dosis de radiación es uno de los aspectos que más ha centrado el interés de la radiología moderna en los últimos años. Los radiólogos utilizan la dosis de radiación ionizante más baja posible que genere

imágenes del cuerpo humano con la calidad suficiente como para diagnosticar adecuadamente las enfermedades y detectar las lesiones que han justificado la realización de esta prueba.

No obstante, el daño al ADN producido por la radiación ionizante puede producir modificaciones del material genético e incluso podría inducir la aparición de cáncer en el futuro por el efecto estocástico. Actualmente existen diversos modelos que proponen cual es el riesgo relativo de inducción de cáncer por la exposición a bajas dosis de radiación (Figura 1).

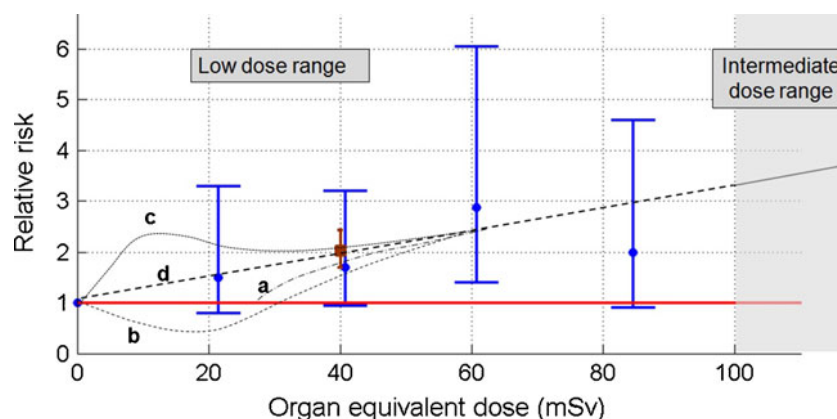


Fig. 1. Representación esquemática de los posibles modelos de cáncer radioinducido a bajas dosis: a) respuesta adaptativa con umbral de dosis; b) hormesis; c) efecto bystander y d) modelo lineal sin umbral (Candela-Juan C et al. 2014).

Pese a que las exploraciones radiológicas utilizan dosis inferiores a los 40 mSv, en el rango de la incertidumbre entre exposición y riesgo, siempre se emplea el principio de la precaución que establece que debe existir un balance entre el beneficio y el riesgo derivado del uso de las radiaciones mediante la aplicación de los tres principios de la protección radiológica: la justificación adecuada de la exploración y la limitación de la dosis según el criterio ALARA (la menor posible que genere una imagen adecuada).

Sin embargo, el debate entre los expertos es constante ya que las estimaciones actuales sobre la probabilidad de que una prueba diagnóstica induzca cáncer subrayan su baja probabilidad, cercana al nivel de fondo de la población en general, y la gran incertidumbre de la asociación, haciendo hincapié en la necesidad de generar estudios epidemiológicos con estimaciones dosimétricas más precisas para estimar el grado real de daño biológico y de inducción tumoral.

### Evaluación de los efectos radiobiológicos en el individuo

La radiobiología pretende evaluar los efectos de la radiación en los sujetos expuestos mediante el estudio de diferentes biomarcadores. Estas medidas difieren principalmente en el tipo de efecto que evalúan y en la sensibilidad con la que detectan ese efecto. Los más relevantes son aquellos que relacionan la dosis de radiación recibida y el efecto provocado a nivel molecular o citogenético.

Para poder estimar la dosis de radiación recibida deben cuantificarse los efectos provocados en el material biológico, concretamente en el ADN, considerado como diana biológica de las radiaciones ionizantes. Actualmente, el Organismo Internacional de la Energía Atómica (OIEA) acepta como biomarcadores citogenéticos adecuados para utilizarse como biodosímetros, y así estimar la dosis de radiación absorbida por un individuo, a los cromosomas dicéntricos, las translocaciones, los micronúcleos y la condensación prematura de cromosomas (Figura 2).

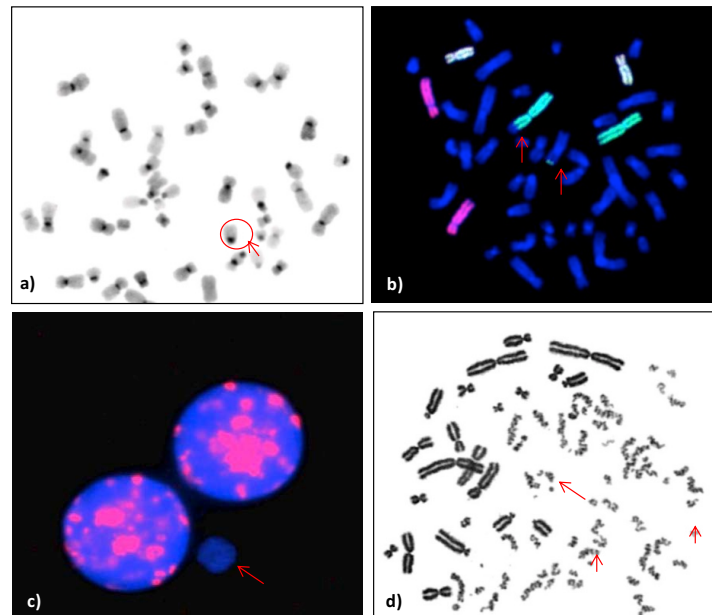


Fig. 2. Biomarcadores citogenéticos aceptados por la OIEA para realizar técnicas de dosimetría biológica: a) cromosomas dicéntricos; b) translocaciones; c) micronúcleos; d) condensación prematura de cromosomas (OIEA/IAEA, 2011)

Concretamente, desde los años 60 se ha usado el análisis de los cromosomas dicéntricos en las metafases de los linfocitos de sangre periférica cultivada *in vitro* como técnica de referencia en dosimetría biológica. Estos cromosomas son consecuencia de la reparación errónea de las lesiones producidas por la interacción de la radiación ionizante en el material genético de los linfocitos y nos permiten estimar la dosis absorbida por un sujeto debido a una exposición hasta tres años atrás, ya que éste es el periodo de vida media de los linfocitos y los cromosomas dicéntricos no se transmiten durante la división celular, incluso la dificultan.

Los micronúcleos son consecuencia de la formación de fragmentos cromosómicos por la rotura del ADN por la radiación que no interactúan con el huso mitótico y no se integran en el núcleo de las células hijas, formando pequeños núcleos independientes. Y la técnica de la Condensación Prematura de Cromosomas permite observar de forma rápida los cromosomas en su formación al condensarse la cromatina, permitiendo ver pequeños fragmentos como consecuencia de la rotura del ADN. Por último, las translocaciones son otro biomarcador formado como consecuencia de la errónea reparación del ADN, que posibilitan una dosimetría biológica “retrospectiva”, es decir, estimar exposiciones de más de tres años atrás, ya que estos sí se transmiten con la división celular.

## Dosimetría Biológica

Para poder realizar una estimación de la dosis de radiación absorbida por un individuo es necesario construir una curva dosis-efecto para el biomarcador analizado y tipo de radiación, a partir de la cual se podrá estimar la dosis por el daño cromosómico observado en los linfocitos de sangre periférica (Figura 3).

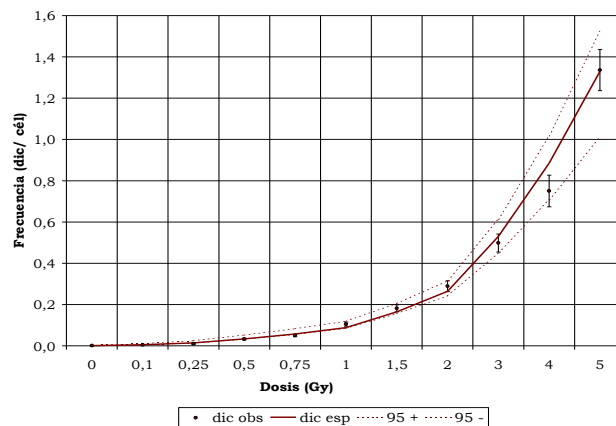


Fig. 3. Curva dosis-efecto construida a partir de la irradiación *in vitro* de linfocitos de sangre periférica con una fuente de Co-60 y posterior determinación de la frecuencia de dicéntricos/células para cada dosis (Montoro A et al. 2005)

La dosimetría biológica se ha utilizado generalmente como un complemento a la dosimetría física, siendo sus principales aplicaciones: las sobreexposiciones accidentales y los incidentes donde no exista un dosímetro físico; la evaluación de la radiosensibilidad individual de un sujeto expuesto; y el estudio de la dosis absorbida de personas que viven en ambientes contaminados como consecuencia de, por ejemplo, un accidente nuclear.

Los biomarcadores citogenéticos empleados en dosimetría biológica también pueden utilizarse para medir el daño en el cromosoma provocado por la radiación ionizante e intentar relacionarlo con las consecuencias en el individuo, a corto y largo plazo, debidas a la radiotoxicidad. En este marco, estos biomarcadores pueden emplearse en el control de sujetos expuestos a dosis altas (radioterapia) o dosis bajas repetidas (imagen médica para seguimiento diagnóstico y/o intervencionismo).

Los biomarcadores empleados en personas sometidas a dosis altas de radiación ionizante (como en radioterapia) permiten estimar la radiosensibilidad individual y la probabilidad relativa de aparición de efectos secundarios adversos a largo plazo. Entre estos biomarcadores está el Test G2, basado en el análisis de las roturas cromosómicas radioinducidas en la fase G2 del ciclo celular de los linfocitos irradiados *in vitro*. Pueden emplearse también los micronúcleos y los foci gamma-H2AX, formados tras la irradiación *in vitro* de linfocitos en fase G0, y la evaluación de la apoptosis radioinducida en linfocitos de sangre periférica. Todos estos biomarcadores permitirían realizar una estimación de la radiosensibilidad individual del sujeto incluso antes de su exposición a la radiación ionizante y así protocolizar un seguimiento personalizado de los efectos.

Es en el ámbito de las dosis bajas donde queda mucho por hacer todavía, ya que los límites umbrales para la detección de daño por estos biomarcadores son un punto crítico para poder realizar una correcta evaluación. Por ejemplo, los cromosomas dicéntricos permiten estimar una dosis absorbida a cuerpo entero de hasta 100 mGy, por lo que todas las dosis que se encuentren por debajo no podrán ser evaluadas de forma fiable mediante este biomarcador. Otro tipo de biomarcador, los foci H2AX, presentan un límite de detección de dosis absorbida a cuerpo entero hasta 10 veces menor (10 mGy). No obstante, en imagen médica, las dosis efectivas (dosis promediadas a cuerpo entero) típicas oscilan entre valores aproximados de 2 mSv para un TC de cabeza, 10 mSv para una angiografía cardíaca y 15 mSv para un TC de cuerpo, según el proyecto DOPOES, realizado para todo el territorio español. Es decir, es necesario continuar con la búsqueda de biomarcadores capaces de evaluar el daño celular, cromosómico o genético si queremos estudiar el posible daño provocado a bajas dosis empleadas, por ejemplo, en el campo de la radiología.

### Conclusiones

La exposición médica a radiación ionizante es la mayor fuente de exposición artificial para la población y por ello, estudiar y conocer los efectos adversos que produce este tipo de exposición es de máximo interés. En el campo de la imagen médica, las dosis de radiación utilizadas son bajas (<100 mGy), pero sus efectos a corto y sobre todo a largo plazo están todavía en fase de estudio y son motivo de controversia. Para ello, la radiobiología necesita desarrollar biomarcadores sensibles y robustos que permitan evaluar de un modo fiable la respuesta de los organismos vivos frente a la exposición a radiación ionizante.

### AUTORES

**Natividad Sebastià, Alegría Montoro, Juan Ignacio Villaescusa, Juan Manuel Campayo, Luis Martí-Bonmatí.**

Área Clínica de Imagen Médica y Grupo de Investigación en Imagen Biomédica (GIBI230).

Hospital Universitario y Politécnico La Fe e Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia.